

Abstract of DE 19718339 (A1)

Polymer-coated stents, processes for producing the same and their use for restenosis prevention are disclosed.



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 18 339 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 F 2/04
A 61 L 29/00
A 61 M 36/12

②1 Aktenzeichen: 197 18 339.5
②2 Anmeldetag: 30. 4. 97
④3 Offenlegungstag: 12. 11. 98

DE 197 18 339 A 1

⑦1 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Krause, Werner, Prof., 13505 Berlin, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:

| | |
|----|---------------|
| DE | 43 15 002 C1 |
| DE | 195 14 104 A1 |
| DE | 44 35 652 A1 |
| DE | 43 34 272 A1 |
| US | 56 07 467 |
| US | 53 02 168 |
| US | 52 13 561 |
| US | 51 76 617 |
| EP | 07 56 853 A1 |
| EP | 06 79 373 A2 |
| WO | 96 32 907 A1 |
| WO | 96 11 721 A1 |
| WO | 94 16 747 A1 |
| WO | 94 13 268 A1 |

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Polymer beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe

⑤7 Die Erfindung betrifft polymer beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

DE 197 18 339 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft polymer beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

Stand der Technik

Stents sind Stand der Technik (Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, Verlag W. de Gruyter). Stents sind selbstexpandierende Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluss (z. B.: Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt.

Es besteht nun das Problem, daß der Stent für den Körper einen Fremdkörper darstellt und es zu Unverträglichkeitsreaktionen kommt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher Stents zur Verfügung zu stellen, die besser verträglich sind als herkömmliche Stents.

Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Stents gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Oberfläche der Stents mit einem hydrophilen Polymer beschichtet wird.

Der hydrophile Teil des Polymers kann therapeutische Wirkstoffe enthalten, z. B. Prostaglandinderivate (Iloprost) oder radioaktive Substanzen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem metallischen Grundkörper des Stents, aus einem hydrophilen Polymer auf der Oberfläche des Stents und gegebenenfalls einem daran haftenden Therapeutikum.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Gefäßimplantate verwendet werden, z. B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent.

Als Polymere kommen Polymere beispielsweise modifizierte Polyurethane in Betracht, die hydrophile Gruppen tragen, z. B. Polyethylenglycole, Polysaccharide, Cyclodextrine oder Polyaminopolycarbonsäuren.

Sofern die hydrophilen Gruppen komplexbildende Eigenschaften haben, können sie radioaktive Isotope fixieren.

Polyaminopolycarbonsäuren im Sinne dieses Dokumentes sind z. B. DTPA, DOTA, DO3A, EDTA, TTHA und deren Derivate.

Als radioaktive Isotope können die radioaktiven Isotope der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y verwendet werden.

Die Erfindung betrifft daher Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein hydrophiles Polymer auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.

Die Erfindung betrifft daher darüber hinaus Stents, gekennzeichnet, durch ein hydrophiles Polymer auf der Oberfläche des Stents, welches ein Therapeutikum trägt.

Die Erfindung betrifft ferner Stents, gekennzeichnet, durch ein hydrophiles Polymer auf der Oberfläche des Stents, welches ein Radiotherapeutikum trägt.

Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

1.1 Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Komplexbildner (z. B. DTPA-Gruppen trägt). Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Der hydrophile Stent ist gebrauchsfertig.

1.2 Der nach 1.1 beschichtete Stent wird mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{111}\text{InCl}_3$, ^{90}Y) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser radiotherapeutisch beschichtete Stent gebrauchsfertig.

1.3 In einer Variante dieses Verfahrens erfolgt die Beschichtung des Stents zweistufig.

Dazu wird zunächst der Stent mit einem Polymer behandelt, welches Aminogruppen trägt. Dazu liegen die Aminogruppen während der Polymerisation eventuell in geschützter Form vor. Anschließend werden die Aminogruppen mit DTPA-Monoanhydrid umgesetzt, wie es in der Literatur beschrieben ist. Der Stent weist nun eine polymere Beschichtung auf, die Komplexbildner (hier: DTPA) trägt. Der derartig beschichtete Stent wird anschließend mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z. B. $^{111}\text{InCl}_3$, ^{90}Y) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

1.4 In einer weiteren Variante des Verfahrens wird der mit dem Haftvermittler (komplexbildnerhaltiges Polymer) beschichtete Stent in ein Lebewesen implantiert. Eine Lösung eines radioaktiven Isotops wird dann intravasal appliziert. Bei diesem Verfahren findet die radioaktive Beschichtung des Stents in-vivo statt. Bei dieser Variante kann der Komplexbildneranteil des Haftvermittlers zur Steigerung der Verträglichkeit des Implantats mit physiologisch verträglichen Metallen (z. B. Natrium, Calcium, Zink, Kalium, Lithium, Magnesium) belegt sein. So können zum Beispiel Calciumionen durch die DTPA-Gruppen komplexiert sein.

2.1 Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Polymer (z. B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es an der Oberfläche Cyclodextrin trägt. Das Polymer wird in einem Lösemittel (z. B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Der hydrophile Stent ist gebrauchsfertig.

2.2 Der nach 2.1 beschichtete Stent wird mit einer Lösung des Therapeutikums (z. B. Iloprost) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser therapeutisch beschichtete Stent gebrauchsfertig.

Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0–80°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Polymer können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Polymer Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwässrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden.

Die radioaktiven Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. Insbesondere ist es möglich kurz- und langlebige Isotope gemeinsam auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise ^{55}Co mit ^{55}Fe oder ^{99}Mo mit ^{57}Co).

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich.

Komplexbildnerhaltige Stents können durch die offenbarten Verfahren problemlos und exakt dosiert radioaktiv markiert werden. Wie im Tiermodell gezeigt werden konnte wird die Restenose nach Ballondenudation durch Implantation der erfindungsgemäßen radioaktiven Stents signifikant inhibiert.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen radioaktiven Stents ist, daß der Mediziner vor Ort einen (nichtradioaktiven) Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angeliefert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen Reihenfolge in die einzelnen Lösungen tauchen muß. Die Erfindung betrifft somit auch solche für die erfindungsgemäßen Verfahren vorbereiteten Stoffe, Lösungen und Zubereitungen (Kits).

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

Re^{188} -DTPA-beladener Stent

Als Polymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion eines amphiphilen Polyethers, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol als Kettenverlängerer erhältlich ist. Um die Ausbeute an kopplungsfähigen Gruppen zu erhöhen, können in den einzelnen Bausteinen auch zusätzliche Funktionen, wie z. B. Aminogruppen, enthalten sein, die während der Polymerisation eventuell geschützt vorliegen können. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei Zimmertemperatur trocknen. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Belegung mit dem Liganden DTPA erfolgt durch Umsetzung freier Aminogruppen mit DTPA-Monoanhydrid, wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Die Komplexierung erfolgt, ebenfalls wie es dem Fachmann geläufig ist, mit einer Lösung eines Rheniumsalzes. Anschließend ist der Stent gebrauchsfertig.

Beispiel 2

In^{111} -DTPA-Stent-Kit

Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer und die anschließende Umsetzung mit DTPA-Monoanhydrid erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der Stent wird nun in dieser Form an den Radiologen ausgeliefert. Kurz vor der Applikation taucht der Radiologe den Stent in eine Lösung mit In^{111} -Ionen ein, um ihn auf diese Weise zu aktivieren. Anschließend wird der Stent implantiert.

Beispiel 3

In^{111} -DTPA-Stent-Kit

Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der Stent wird nun in dieser Form an den Radiologen ausgeliefert. Kurz vor der Applikation taucht der Radiologe den Stent in eine Lösung mit DTPA-Monoanhydrid ein, um den Liganden auf den Stent aufzubringen. Nach dem Herausnehmen aus der Lösung und dem Trocknen erfolgt die anschließende Umsetzung mit In^{111} -Ionen. Dazu wird der Stent in eine zweite Lösung eingetaucht, die In^{111} -Ionen enthält, um ihn auf diese Weise zu aktivieren. Nach dem erneuten Trocknen wird der Stent implantiert.

Beispiel 4

In^{111} -DTPA-Stent-Kit

Die Beschichtung des Stents mit dem Polymer und die anschließende Umsetzung mit DTPA-Monoanhydrid erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der Stent wird nun in dieser Form an den Radiologen ausgeliefert. Nach der Applikation des Stents injiziert der Radiologe durch den Applikationskatheter eine Lösung mit radioaktiven In^{111} -Ionen. Diese Lösung fließt an dem implantierten Stent vorbei und die Radioisotope werden selektiv durch die an den Stent gebundenen Liganden aus der Lösung entfernt und sind nun fest am Stent fixiert.

Patentansprüche

1. Stents, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein hydrophiles Polymer auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.
2. Stents, gekennzeichnet durch ein hydrophiles Polymer auf der Oberfläche des Stents, welches ein Therapeutikum trägt.
3. Stents gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Therapeutikum ein Radiotherapeutikum ist.
4. Stents gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Radiotherapeutikum ein Radioisotop der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y enthält.
5. Stents gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Therapeutikum ein Prostaglandinderivat ist.
6. Verwendung von Stents bestehend aus Stentgrundkörper, Polymer und radioaktivem Isotop zur Herstellung eines Implantates zur Therapie und Prophylaxe von Stenosen.

- Leerseite -